

Aus der Heil- und Pflegeanstalt Königsfelden (Direktor: Dr. med. *P. Mohr*)
und der Medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Aarau
(Chefarzt: Prof. Dr. med. *A. Alder*)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. *A. Alder*

Vergleichende Untersuchungen an Bluteiweiß von klinisch Gesunden und chronisch Katatonen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Wilfried RÜMMELE

von Aarau

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. *P. H. Rossier*

Zürich 1953



19

54

Verlag von S. Karger in Basel



Curriculum vitae

Am 15. Januar 1923 wurde ich in Aarau geboren, wo ich von 1930 bis 1939 die Gemeinde- und Bezirksschulen, und von 1939–42 die Oberrealschule der Aargauischen Kantonsschule durchlief. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Universität Zürich, erwarb im Sommer 1943 die Eidgenössische Lateinmaturität, absolvierte 1944 das erste, 1946 das zweite Propädeutikum und nach einsemestrigem Studienaufenthalt in Frankreich im Herbst 1949 die ärztliche Fachprüfung. Seither war ich an der Heil- und Pflegeanstalt Königsfelden tätig, und seit dem Herbst 1952 an der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel.

Einleitung

Die Forschungen zur Frage der Ätiologie, Pathogenese und vor allem der Differenzierung krankheitseinheitlicher Unterformen der seit *E. Bleuler* unter dem Begriff der Schizophrenie zusammengefaßten Psychosen werden heute, wie *M. Bleuler* in seinem Sammelreferat über «Forschungen und Begriffswandlungen in der Schizophrenielehre 1941–1950»¹ eindrücklich darlegt in den verschiedensten Richtungen mit großer Energie vorangetrieben.

Angeregt hauptsächlich von den Untersuchungen *Georgis* und seiner Mitarbeiter über Leberfunktionsstörungen bei Schizophrenen mit dem *Quick'schen* Hippursäuretest² und der Konzeption *Wuhrmanns*, der die Leber als den strategischen Mittelpunkt des gesamten Eiweißstoffwechsels betrachtet³, stellten wir uns die Aufgabe, mit einer Auswahl der heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden für Bluteiweiße, besonders aber mit Hilfe der Elektrophorese, die Seren schizophrener Patienten zu untersuchen.

Problemstellung

M. Bleuler¹, Nagel⁴, Kielholz⁵ und Piaget⁶ referieren ausführlich über bisherige Ergebnisse bei somatischen Untersuchungen an Schizophrenen. Wir beschränken uns deshalb hier darauf, diejenigen Befunde anzuführen, die sich mit den Bluteiweißen im besonderen befaßten.

Georgi hat schon 1924 eine erhöhte Stabilität des Plasmas bei schubartigen katatonen Verläufen und eine auffallend niedrige Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beobachtet⁷. Wuhrmann hat die niedrigen Blutsenkungsreaktionen (BSR) ganz allgemein bei vegetativ Labilen gefunden und auch festgestellt, daß bei endogenen Psychosen wesentliche pathologische Abweichungen der einzelnen Serumeiweißfraktionen von der klinischen Norm nicht zu erwarten sind⁸. Gerundo fand bei Schizophrenen häufig eine geringfügige Rechtsverschiebung des Weltmann'schen Koagulationsbandes⁶.

Auf Grund dieser Feststellungen war anzunehmen, daß grobe quantitative Abweichungen einzelner elektrophoretischer Eiweißfraktionen nicht zu erwarten seien, ebenso auch nicht strukturelle etwa im Sinne einer bei der Krankheit spezifischen elektrophoretischen Unterfraktion.

Die von Wuhrmann für klinische Syndrome herausgearbeiteten Reaktionskonstellationen verschiedener Eiweißreaktionen wiesen uns daraufhin, es könnten möglicherweise Zustände eines Organismus, die für uns heute nur im psychischen Zustandsbild oder vegetativ-funktionellen oder auch hormonalen Geschehen ihren Ausdruck finden, ein Korrelat in der Bluteiweißzusammensetzung haben, das innerhalb der physiologischen Schwankungsbreiten im gegenseitigen Verhalten einzelner Bluteiweißreaktionen und Serumfraktionen zur Darstellung käme.

Methodik

Den Versuchspersonen und Patienten wurde in nüchternem Zustande mit trockenen sterilisierter 20 ccm Spritze mit weiter Nadel etwa 20 ccm Blut aus der nicht gestauten Kubitalvene entnommen.

Mit einem Teil des Blutes wurde sofort eine Blutkörperchensenkungsreaktion im weiten Röhrchen angesetzt (Methode wie bei Vogt⁹ mit viermaligem Kippen zur gleichmäßigen Durchmischung).

Den andern Teil ließen wir in zwei ebenfalls trocken sterilisierten Glasröhrchen koagulieren und verwendeten von der einen Serumportion für je eine Cadmiumreaktion nach der von Wuhrmann/Wunderly angegebenen Vorschrift¹⁰ und eine

Weltmann-Reaktion, für die wir uns auch an die von *Wuhrmann/Wunderly* zitierten Vorschriften hielten¹¹, so daß die Röhrchennummer, die den Ausfall der Reaktion bezeichnet, folgende CaCl_2 -Konzentration in dem Röhrchen aufweist, das eben noch eine Koagulation zeigt:

Röhrchen-Nr.	4	5	6	7	8	9	10
CaCl_2 -Promille:	0,35	0,3	0,25	0,2	0,175	0,15	0,10

Die andere Serumportion wurde für die Elektrophorese vorbereitet: 1 ccm Serum verdünnten wir mit 3 ccm des Puffergemisches nach *Michaelis* (Veronal-Natrium/Natriumacetat/ NaCl/HCl) $\text{pH} = 8,6$, $\mu = 0,1$) und dialysierten anschließend während 48 Stunden bei 4 Grad C. durch eine Cellulosemembran gegen dasselbe Puffergemisch¹².

Da wir bei unseren Patienten und Versuchspersonen mit normalen Serum-eiweißkonzentrationen rechnen durften, konnten wir uns auf eine einheitliche Verdünnung des zu untersuchenden Serums festlegen und durften daraus eine Verminderung z. T. bekannter, z. T. unbekannter Fehlerquellen erhoffen¹³.

So hatten wir es mit einer innerhalb der Variationen der Serum-eiweiße konstanten, bei einer Verdünnungskonzentration von durchschnittlich 1,9 mg% auch ziemlich hohen Interferenzstreifenzahl zu tun.

(Die Konzentration bzw. Streifenzahl errechnet sich nach der Formel: $c = 0,031$ mal m , c heißt Konzentration in %, m bedeutet die Interferenzstreifenzahl.)

Bei einer Anzahl von Fällen der Schizophrenen führten wir zur Kontrolle noch eine Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes nach *Pulfrich* durch, die stets weitgehend mit den elektrophoretisch erhaltenen Werten übereinstimmte, und, wie bei der Auswahl des Untersuchungsgutes zu erwarten war, im Bereiche der gültigen Norm lag. (Durchschnitt 7,6 mg%.)

Die Elektrophoreseversuche wurden bei Zimmertemperatur mit dem Mikroelektrophoreseapparat LK 30 der Firma Kern AG. Aarau vorgenommen. Wir hielten uns nach Möglichkeit an eine Stromstärke von 3,5 mA und erhielten dabei einen Spannungsgradienten von 6,5 Volt/cm.

Die nach 40–45 Minuten Laufzeit erreichte Auftrennung der Fraktionen wird bei der Apparatur in Originalgröße auf eine Platte aufgenommen. Wir stellten davon fünffache Vergrößerungen her und werteten diese auf Millimeterpapier auf die von *Staub* und *Labhart* angegebene Weise aus, um den relativen Prozentgehalt für die verschiedenen Eiweißfraktionen zu erhalten¹⁴.

Der methodische Fehler (Streuung) der elektrophoretischen Befunde

Um zu wissen, von welcher Größenordnung an Unterschiede einzelner Eiweißfraktionen bei verschiedenen Vpn. erheblich würden, galt es die mittlere methodische Streuung der Befunde bei der angewandten Technik abzuklären.

Schon die Genauigkeit der graphischen Auswertung ist beschränkt, auch wenn fünffache Vergrößerungen direkt auf Millimeterpapier übertragen werden. Anhand einiger Musterbeispiele, die wir zweimal graphisch auswerteten, erkannten wir die Notwendigkeit dies in allen Fällen zu tun und den arithmetischen Mittelwert als Resultat einzusetzen. Dieses Verfahren drückte den mittleren Fehler bei der Aus-

wertung auf $\pm 0,3$ relative % für die Albumine und α_1 -Globuline und in die Größenordnung von kleiner als $\pm 0,1$ relative % für die übrigen Fraktionen.

Ein weiterer Streuungsfaktor ist das Produkt der sich aus kleinen Verschiedenheiten der Versuchsbedingungen ergebenden Abweichungen. Er wird im allgemeinen unter dem Begriff der Reproduzierbarkeit beschrieben und läßt sich anhand wiederholter Elektrophoresen desselben Serums bestimmen.

Die arithmetischen Durchschnittswerte aus drei graphischen Auswertungen von drei Seren, die zweimal und einem, das dreimal der Elektrophorese unterworfen worden war, zeigten für die Albumine eine durchschnittliche Genauigkeit von $\pm 1,0$ relative % und für die anderen Fraktionen eine solche von $\pm 0,5$ relative %.

Dieses Resultat stimmt mit den Angaben von *Wiedemann* für Untersuchungen mit gleichbleibenden Versuchsbedingungen weitgehend überein, was auch bestätigt, daß mit dem von uns verwendeten Mikroelektrophorese-Apparat der Firma Kern AG. Aarau sehr exakte Untersuchungen möglich sind.

Die Befunde bei klinisch Gesunden

Von 25 Personen, die uns alle seit mehreren Wochen persönlich bekannt waren, haben wir nach kurzer anamnestischer Befragung in der angegebenen Weise Blut entnommen und untersucht *. Bei drei Fällen verzichteten wir nach der Blutentnahme auf die Elektrophorese, weil es sich anhand der BSR, Cadmiumreaktion und des Weltmannbandes und erneuter anamnestischer Befragung erwies, daß sie unseren Anforderungen nicht genügten.

Bei einer Vp. fanden wir neben einer BSR von 5/8 mm nach 1, bzw. 2 Stunden, das letzte Koagulum im WM-Röhrchen 9 und eine positive Cadmiumreaktion. Die eingehende Befragung förderte zutage, daß eine Pleuraschwarte nach Pleuritis exs. vorhanden sei, die überdies vor einigen Wochen wiederum zu Reizungen geführt habe.

Eine andere Vp. hatte eine leicht erhöhte BSR von 15/25 mm neben unverfänglichem Weltmannband und negativer Cadmiumreaktion. Die Vp. erinnerte sich jetzt vor einer Woche einen stärkeren Katarrh gehabt zu haben. Weil sie sich wieder völlig wohl fühle, habe sie bei der ersten Befragung nicht mehr daran gedacht.

Bei einer dritten Vp. fanden wir ebenfalls eine erhöhte BSR von 10/23 mm, deren Ursache wir nicht weiter abklären konnten.

Eine Vierte mit einer BSR von 9/21 mm befragten wir ebenfalls ein zweites Mal und nahmen sie in unsere Serie auf, nachdem die Anamnese völlig negativ blieb und wir feststellen konnten, daß es sich um eine junge Frau in ausgesprochen gutem Allgemein- und Ernährungszustand handelte. (Nr. 9949)

* Wir danken den Schwestern und Pflegern von der Heil- und Pflegeanstalt Königsfelden, die sich für diese Untersuchungen freundlicherweise zur Verfügung gestellt haben.

Befunde bei klinisch Gesunden

Nr.	Sex	A	α_1	α_2	β	γ	WM	BSR
9922/23	m	56,6	8,8	6,5	15,6	12,5	8	3/5
9928	f	52,2	9,7	8,1	11,9	18,1	8	6/15
9930	m	54,9	8,7	7,2	12,6 ×	16,6 ×	8	2/4
9931	f	× 58,5	10,6	8,1	9,6	13,1 ×	5	8/15
9932	f	53,8	9,0	7,1	10,9	19,2	8	6/12
9933	f	× 60,0	9,0	7,1	11,1	12,8 ×	6	4/9
9935	m	× 54,1	7,8	7,9 ×	12,6 ×	17,6 ×	8	3/7
9936	f	× 54,8	9,4	6,9 ×	13,3 ×	15,6 ×	8	6/11
9937	m	57,4	7,4	9,0 ×	12,4 ×	13,8	8	2/4
9943	f	50,8	8,3 ×	7,7	12,7	20,5	9	4/11
9938	m	57,1	8,3	6,8	12,2 ×	15,6	9	2/5
9941	m	57,5	8,5	9,0 ×	12,1 ×	12,9	8	2/5
9942	f	54,0	8,7 ×	7,8	13,0 ×	16,4	8	7/12
9944/45/46	f	51,5	9,2	9,5	11,8	17,9	5	6/12
9947	m	× 52,6	10,6 ×	6,9	13,6	16,3 ×	8	1/2
9948	m	× 54,1	10,3 ×	8,2 ×	13,2	14,2	8	4/7
9949	f	50,0	8,0 ×	8,3	15,2 ×	18,5	5	9/21
9950/55	f	52,3	9,9	8,5	11,6	17,7	6	9/19
9952	f	54,2	10,1	8,7	13,8 ×	13,2 ×	5	6/12
9957	m	55,7	8,3	8,7 ×	13,3	14,0	6	2/3
9960	f	51,9	9,6	8,3	12,8 ×	17,4	6	5/12
9963	m	54,3	8,6	7,8 ×	13,7	15,6	6	1/3
Summe:		1198,3	198,8	167,6	279,0	349,5		
Durchschnitt:		54,5	9,0	7,6	12,7	15,9		
nach Alder/Schaub:		54,3	8,8	10,6	11,7	14,6		

A = Albumine / α_1 , α_2 , β , γ = die betr. Globuline / WM = Weltmannband, BSR = Blutsenkungsreaktion.

Die *Cadmiumreaktion* wurde nicht in die Tabelle aufgenommen, da wir (mit Ausnahme des oben beschriebenen abgeklärten und ausgeschlossenen Falles) keine weder schwach noch stark positiven Cadmiumreaktionen fanden.

Die *Blutsenkungsreaktion* bestätigt in überraschend konstanter Weise die bekannte Tatsache, daß sie bei Männern durchschnittlich niedriger ausfällt als bei Frauen, erreicht sie doch in keinem Fall in der zweiten Stunde einen zweistelligen Wert (höchstens 4/7 mm), während der niedrigste Zweistundenwert bei den Frauen 9 mm beträgt und in den übrigen 11 Fällen noch höher liegt.

Die *Weltmannreaktion* finden wir häufig wenig verbreitert. Unter

den Fällen mit Hitzekoagulationsschwelle in den Röhrchen 5 und 6 sind 7 Frauen und nur 2 Männer, bei denen sie im Röhrchen 6 lag, während es sich bei den vier Fällen mit Koagulationsschwelle in Röhrchen 5 um Frauen handelt.

Bei 13 Versuchspersonen fanden wir den Schwellenwert in den Röhrchen 7, 8 und 9, und zwar bei 8 Männern und 5 Frauen.

Auch hier wird eine geschlechtsgebundene Tendenz deutlich, indem die Hitzekoagulationsschwelle des Serums bei gesunden Frauen im großen Ganzen bei höheren CaCl_2 -Konzentrationen beobachtet wird als bei Männern.

Der Vergleich der Fälle, bei denen die Hitzekoagulationsschwelle in Röhrchen 5 oder 6 beobachtet wird, mit denjenigen, bei denen sie höher liegt, ergibt folgende Durchschnittswerte:

Hitzekoagulationsschwelle in Röhrchen	5 und 6	7, 8 und 9
Albumine	54,3	54,6
α_1 -Globuline	9,3	8,9
α_2 -Globuline	8,3	7,1
β -Globuline	12,5	12,8
γ -Globuline	15,6	16,1
$\alpha_1 + \alpha_2 + \beta$	30,1	28,8

Nach *Wunderly* und *Wuhrmann* führen erhöhte γ -Globulinwerte zu einer Verbreitung, erhöhte α - und β -Globulinwerte zu einer Verschmälerung des WB¹¹. Diese Feststellungen wurden anhand von Befunden gemacht, bei denen sowohl was die WM-Reaktion wie auch was die Elektrophorese betrifft, viel größere Ausschläge zu verzeichnen waren. Es darf daher nicht überraschen, wenn wir sie hier, wo auch die Amplituden der Befunde viel kleiner sind, nur in eben diesem Bereich bestätigen können. Daß sich diese Regeln auch hier bestätigen lassen, spricht um so mehr für die Stichhaltigkeit der elektrophoretischen Einzelwerte innerhalb des ermittelten Streuungsbereiches.

Bei den Fällen mit Hitzekoagulationsschwelle in Röhrchen 5 und 6 finden wir dementsprechend den niedrigeren γ -Globulindurchschnitt und einen höheren Wert für die Summe der α_1 -, α_2 und β -Globuline: bei den anderen Fällen umgekehrte Verhältnisse. Beide Kriterien stimmen bei 7 von 22 Fällen überein, bei 11 Fällen trifft je eines zu, in 4 Fällen keines von beiden. Bei den γ -Globulinen stellen wir Übereinstimmung bei 12 von 22 Fällen, bei der Summe der α_1 -, α_2 - und β -Globuline bei 13 von 22 Fällen fest. (Vgl. mit den entsprechenden Untersuchungen bei chronisch Katatonen.)

Elektrophoretischer Befund bei Frauen und Männern

Daß sich der bei der BSR so typisch zutage tretende Geschlechtsunterschied auch bei unseren Serumelektrophoresen wieder finden

lasse, war nicht ohne weiteres zu erwarten, da ja das Verhalten der BSR, wenn grobe Veränderungen der Erythrocyten nicht vorhanden sind, in erster Linie von der Fibrinogenfraktion und nur in geringerem Maße auch vom Verhalten der Globuline im Verhältnis zu den Albuminen abhängt¹⁵.

Nachdem aber die in erster Linie von den Serumglobulinen abhängige Weltmann-Reaktion ähnliche Hinweise ergab, prüften wir auch unsere Elektrophoresebefunde in dieser Richtung und fanden

(10) bei 9 von 12 Frauen einen	Albuminwert unter (oder auf) dem Gesamtdurchschnitt
(10) bei 9 Frauen	α_1 -Globulinwert über dem Durchschnitt
(11) bei 9 Frauen	α_2 -Wert über dem Durchschnitt
(9) bei 7 Frauen	β -Wert unter dem Durchschnitt
(9) bei 8 Frauen	γ -Wert über dem Durchschnitt
(9) bei 6 von 10 Männern einen	Albuminwert über dem Durchschnitt
(8) bei 8 Männern	α_1 -Globulinwert unter dem Durchschnitt
(6) bei 4 Männern	α_2 -Wert unter dem Durchschnitt
(9) bei 5 Männern	β -Wert über dem Durchschnitt
(8) bei 7 Männern	γ -Wert unter dem Durchschnitt

Wird die für unsere Methodik ermittelte Fehlergrenze mitberücksichtigt, werden die Resultate in allen Fällen eindeutiger (eingeklammerte Zahlen).

Daß die Durchschnittswerte der einzelnen Fraktionen für Männer und Frauen dementsprechend ausfallen, ist zu erwarten und trifft auch für alle, außer der α_2 -Fraktion zu.

Durchschnittswerte der einzelnen Fraktionen bei	Frauen	Männern
Albumine	53,7	55,43
α_1 -Globuline	9,3	8,7
α_2 -Globuline	7,5	7,8
β -Globuline	12,3	13,1
γ -Globuline	16,7	14,9

Frauen haben demnach (durchschnittlich) niedrigere Albuminwerte als Männer
höhere α_1 -Globulinwerte als Männer
höhere α_2 -Globulinwerte als Männer
niedrigere β -Globulinwerte als Männer
höhere γ -Globulinwerte als Männer

Ferner finden wir die Austauschrelation zwischen den Albuminen und γ -Globulinen. Diese beiden Fraktionen ergänzen sich zu einem vom Geschlechtsunterschied unabhängigen konstanten Wert:

	Frauen	Männer
Albumine + γ -Globuline	70,4	70,3

Werden die bei den einzelnen Fraktionen erhaltenen Werte mit den ebenfalls geschlechtsgebundenen Resultaten der Blutsenkungsreaktionen verglichen, ist zunächst vor auszuschicken, daß wir nichts darüber aussagen können, inwiefern möglicherweise auch die Fibrinogenfraktion mitspielt. Jedenfalls stimmt aber der höhere Ausfall der BSR bei Frauen mit dem tiefer liegenden Albumin- und höher liegenden γ -Globulinwert bekannten Regeln folgend überein.

Warum wir für diesen Vergleich nur die Durchschnittswerte heranziehen können und ihn nicht in jedem Einzelfall bestätigt finden, wird erst beantwortet werden können, wenn wir über Gesetzmäßigkeiten im gegenseitigen Verhalten von Eiweißfraktionen besser orientiert sind.

Von frauenärztlicher Seite liegen elektrophoretische Untersuchungen bei Schwangeren und Spätgestosen vor, die unseren Nachweis eines spezifischen elektrophoretischen Geschlechtsunterschiedes stützen. *Glatthaar*, *Suenderhauf* und *Wunderly* fanden bei normalen Schwangerschaften eine relative Verminderung der Albumine, deutliche Erhöhung der α -Globuline, leichten Anstieg der β -Fraktion und einen γ -Globulintiter an der oberen Grenze. Es wird abzuklären sein, ob sich bei einer normalen Schwangerschaft der geschlechtsspezifische Befund akzentuiert¹⁶. Mit den vorgenannten Autoren hat auch *Friedberg* dieselben Feststellungen bei Schwangerschaftstoxikosen machen können¹⁷.

Zusammenfassung der Befunde bei klinisch Gesunden

Die Resultate der zum Vergleich mit den Befunden bei chronisch Katatonen und zur Kontrolle der von uns angewandten Methodik vorgenommenen Bluteiweißuntersuchungen bei klinisch gesunden Versuchspersonen lassen sich demnach wie folgt zusammenfassen:

1. Bezüglich der Elektrophorese:

a) Die angewandte Methodik erlaubt es uns, mit Hilfe des Mikroelektrophoreseapparates *Kern*, die Serumeiweißfraktionen auf eine durchschnittliche Genauigkeit von $\pm 1,0\%$ für Albumine und $\pm 0,5$ rel. % für die α_1 -, α_2 -, β - und γ -Fraktionen zu bestimmen.

b) Wir fanden bei 22 Fällen folgenden Durchschnittswert für die einzelnen Fraktionen (in rel. %):

	<i>Album</i>	α_1	α_2	β	γ
	54,5	9,0	7,6	12,7	15,9
(<i>Alder-Schaub</i>)	54,3	8,8	10,6	11,7	14,6) ¹²

c) Bei Betrachtung der einzelnen Befunde fällt auf, daß Frauen eher niedrigere Albumin- und β -Globulinwerte und eher höhere α_1 -, α_2 - und γ -Globulinwerte aufweisen als Männer.

Diese Feststellung wird auch durch die gesonderte Berechnung der Durchschnittswerte der einzelnen Fraktionen für Frauen und Männer, und das Vorliegen typischer, mit bekannten Tatsachen übereinstimmenden Korrelationen mit den Befunden der BSR und der WM-Reaktion gestützt.

2. Die *Blutsenkungsreaktionen* haben die bekannte Tatsache, daß Frauen im allgemeinen höher senken als Männer, in auffallend konstanter Weise bestätigt, wurden doch bei Männern keine Senkungen gefunden, bei denen der Zweistundenwert eine zweistellige Zahl erreicht, während der Zweistundenwert bei den Frauen stets über 9 mm lag.

3. Daß auch die Befunde mit dem *Weltmann'schen Koagulationsband* bei Frauen eine eher höhere Hitzekoagulationsschwelle zeigten als bei Männern, regte uns dazu an, das Korrelat dieser Ergebnisse der BSR und der WM-Reaktion bei den elektrophoretischen Befunden zu suchen.

4. Die *Cadmiumreaktion* ist bei allen gesunden Versuchspersonen negativ ausgefallen.

Untersuchungen bei chronisch Schizophrenen

Anhand der BSR, WM- und Cadmiumreaktion und der Serum-elektrophorese sollte ein Bluteiweißstatus von einer Gruppe schizophrener Patienten aufgenommen werden, um darin möglicherweise gewisse Zusammenhänge mit der schizophrenen Erkrankung zu erkennen.

Eine sorgfältige *Auswahl der Patienten bezüglich ihres körperlichen Gesundheitszustandes* war dafür die grundlegende Voraussetzung.

Um Altersveränderungen auszuschließen, wurde die Altersgrenze für Frauen auf 45 Jahre festgesetzt, diejenige für Männer auf 50 Jahre. Körperlich nicht voll Entwickelte, oder mit gröberen Anomalien Behaftete wurden ausgeschlossen, und es wurden, um über den körperlichen Zustand wirklich orientiert zu sein, nur Patienten untersucht, die seit längerer Zeit hospitalisiert waren.

Als letztes körperliches Kriterium verwendeten wir die BSR, indem nur Serum von Patienten zur Untersuchung kam, dessen Zweistundenwert bei der BSR die 20-mm-Grenze nicht überschritt. Zu dieser Einschränkung glaubten wir uns berechtigt, nachdem schon früher festgestellt worden ist, daß erhöhte Senkungsreaktionen bei Katatonen nicht gefunden werden, und auch wir keine Fälle beobachtet haben, bei denen eine Senkungserhöhung nicht auf eine zusätzliche körperliche Erkrankung zurückgeführt werden konnte^{7, 8}.

Wir wünschten auch, eine *psychopathologisch möglichst einheitliche Patientengruppe* zu untersuchen. Der Satz von M. Bleuler, «daß unter dem Dogma von der Wesengleichheit aller schizophrenen Zustandsbilder wertvolle Erkenntnisschätze verschüttet liegen»¹⁸ war uns dazu Anregung, auch wenn wir schließlich nur darauf ausgehen konnten, schwere chronische Verläufe auszuwählen und uns an eine der klassischen Unterformen, die Katatonie, zu halten.

Wenn wir auch von einer Auswahl nach präpsychotischen, konstitutionellen, familiengeschichtlichen oder endokrinologischen Gesichtspunkten absehen mußten, so schien uns doch die zentrale Stellung, die die Katatonie im Rahmen des Krankheitsbegriffes der Schizophrenie einnimmt, Grund genug, uns gerade an diese Unterform zu halten. Gar oft tritt bei Patienten, deren Schizophrenie bei der ersten Beobachtung als Paranoid, Hebephrenie oder Schizophrenia simplex anzusprechen war, im Laufe der Zeit einmal ein typisch katatoner Stupor auf und hinterläßt einen Defektzustand, der zufolge seiner Symptomatologie chronisch kataton zu nennen ist. Häufig sind in diesem Defektzustand die psychischen Reaktionen auf die Krankheit, die am Anfang das Zustandsbild noch psychopathoplastisch beherrschten, nurmehr als Rudimente zu erkennen; der Patient hat die Fähigkeit einer differenzierten und mit der Wirklichkeit harmonisierenden psychischen Ausdrucksweise mehr oder weniger weitgehend eingebüßt. Damit wird ein meistens auf Jahre hinaus endgültiges Krankheitsbild erreicht, von dem mit Sicherheit gesagt werden kann, daß es sich um eine Schizophrenie im engsten Sinne des Wortes handelt.

Für unsere Untersuchungen wählten wir Patienten aus, die vor mindestens zwei Jahren einen ersten eindeutigen katatonen Schub in unserer Anstalt durchgemacht hatten, mit schwerer Störung des Denkens und der Affektivität und bei denen auch Sekundärsymptome festgestellt worden waren.

Mit einer Ausnahme handelt es sich um Patienten mit derart

schweren schizophrenen Defektzuständen, daß sie seit mindestens zwei Jahren auch dauernd hospitalisiert waren. Unterscheiden ließe sich noch zwischen einer Gruppe mit chronisch-blandem Verlauf und einer Gruppe mit wiederholten Exacerbationen.

Nach getroffener Auswahl, und nachdem die elektrophoretische Untersuchung beendet war, haben wir zwei Fälle von unseren Befunden ausgeschlossen.

Den ersten aus rein technischen Gründen, weil eine geringe Interferenzstreifen-zahl darauf hinwies, daß wahrscheinlich ein Membrandefekt bei der Dialyse die Verdünnung des Serums verändert haben mußte.

Beim zweiten Fall handelte es sich um einen Patienten, der in den letzten Jahren mehrfach mit Temperaturerhöhung verbundene Zahnwurzeleiterungen durchgemacht hatte. Der Elektrophoresebefund, der von allen andern Fällen differierte, zeigte eine starke γ -Globulinvermehrung und den niedrigsten erhobenen Albuminwert, das Bild einer chronischen Entzündung.

Alle andern elektrophoretischen Befunde bei chronisch Katatonen figurieren in unserer Tabelle:

Die Befunde bei chronisch Katatonen

Nr.	Sex	Alb.	α_1 Glb.	α_2 Glb.	β Glb.	γ Glb.	CR	WM	BSR
665	f	48,6	10,9	8,7	12,5 ×	19,3	+	5	4/10 mm
667	m	49,0 ×	11,7 ×	11,9 ×	10,5 ×	16,9	(+)	7	4/6 mm
713	m	53,5	8,2	5,8	11,9 ×	20,6 ×	—	7	3/5 mm
715	m	55,7	8,9	7,2	11,2 ×	16,7	—	8	3/8 mm
735	f	49,7	12,4	9,8	13,6 ×	14,5 ×	—	6	10/20 mm
737	f	51,7	10,5	8,8	10,8	18,1	—	7	7/16 mm
757	m	54,7	8,8 ×	7,8	12,1	16,5	—	6	2/7 mm
759	m	56,1	8,7	7,2	10,9 ×	17,1 ×	—	8	2/4 mm
774	m	53,5	8,4	8,7 ×	13,2	16,1	+	6	1/3 mm
775	f	50,9	8,8	8,8	11,9	19,6	(+)	6	6/13 mm
776	m	51,5 ×	8,7	7,0	13,0	19,7 ×	—	7	2/4 mm
796	f	53,8 ×	9,2 ×	7,2 ×	11,0	18,8	—	7	2/5 mm
797	f	49,5	11,4	9,5	14,4 ×	15,2 ×	(+)	5	5/12 mm
799	m	54,1	8,6	8,8	12,1	16,4	(+)	6	3/7 mm
806	m	50,2 ×	9,6 ×	10,9 ×	11,6 ×	17,7 ×	—	7	4/8 mm
807	m	52,2 ×	10,7 ×	8,4	10,1 ×	18,6 ×	+	7	3/7 mm
809	m	51,7 ×	8,0	9,1 ×	11,4 ×	19,8 ×	—	8	2/8 mm
814	f	57,1 ×	8,7 ×	8,5 ×	12,2 ×	13,5 ×	—	6	5/10 mm
815	f	49,4	10,9	9,6	11,6	18,5	—	9	?
817	m	56,9	8,3	8,3	12,7	13,8	—	7	3/5 mm
9929	f	53,1 ×	8,3 ×	8,6	15,6 ×	14,2 ×	—	6	8/18 mm
9953	f	58,4 ×	8,3 ×	7,1 ×	11,7	14,5 ×	—	5	4/9 mm
Summe		1161,3	208,0	187,7	266,0	376,1			

dividiert durch die Anzahl der Fälle ergibt die

Durchschnittswerte:	52,8	9,4	8,5	12,1	17,1
(bei Gesunden:	54,5	9,0	7,6	12,7	15,9)

(Die BSR zu Fall 815 ist aus technischen Gründen mißglückt.)

Die *Blutsenkungsreaktion* zeigt im großen Ganzen dieselben Ergebnisse, die wir auch bei der Normalserie fanden, bei den Männern finden wir keinen Zweistundenwert über 9 mm, bei den Frauen nur in einem Falle (796) einen solchen unter 9 mm. Diese Patientin befand sich zur Zeit der Untersuchung in einem sehr schweren Schub mit tagelang andauerndem Erregungszustand.

Ebenfalls in einer Exacerbation ihrer Katatonie befanden sich zur Zeit der Untersuchung die Fälle Nr.

667, ein Mann	SR: 4/6 mm
814, eine Frau	SR: 5/10 mm
9953, eine Frau	SR: 4/9 mm

Wir können demnach bei im katatonen Schub befindlichen Frauen eine Tendenz zu einer niedrigen BSR feststellen, während dies bei Männern ganz allgemein die Regel ist.

Bezüglich der *Weltmannreaktion* sind bei dieser Serie die gleichen Feststellungen zu machen wie bei der Normalserie (siehe oben). Interessanterweise wird dieses Resultat bei den chronisch Katatonen bei einer höheren Anzahl Fälle positiv.

Die Durchschnittswerte der Fraktionen:

<i>Hitzekoagulationsschwelle in Röhrchen</i>	<i>5 und 6</i>	<i>7, 8 und 9</i>
Albumine	53,0	62,6
α_1 -Globuline	9,5	9,5
α_2 -Globuline	8,6	8,5
β -Globuline	12,9	11,4
γ -Globuline	16,0	18,0
$\alpha_1 + \alpha_2 + \beta$ -Globuline	31,0	29,4

Es findet sich wiederum der erhöhte γ -Globulindurchschnittswert bei den Hitzekoagulationsschwellen in Röhrchen 7, 8 und 9; ferner auch der erhöhte Wert für die Summe $\alpha_1 + \alpha_2 + \beta$ beim Schwellenwert in Röhrchen 5 und 6.

In 10 von 20 Fällen treffen diese zwei Kriterien für den Ausfall der WM-Reaktion zu, in 11 Fällen eines der beiden Kriterien, ein Fall ist bezüglich beider Kriterien

negativ. Das Kriterium bezüglich der γ -Globuline trifft bei 17 von den 22 Fällen zu, dasjenige bezüglich der Summe α_1 -, α_2 - und β -Globuline bei 13 Fällen.

Die *Cadmiumreaktion* ist in 7 Fällen positiv oder schwach positiv ausgefallen. Koinzidenzen ergeben sich weder zu den anderen Eiweißuntersuchungen noch zum psychopathologischen Zustandsbild.

Elektrophorese

Die Betrachtung der Einzelfälle zeigt etwas tieferliegende Albumin- und höherliegende γ -Globulinwerte als bei den Normalfällen, ohne daß dabei aber Größenordnungen erreicht würden, die es gestatteten, eine von einem Schizophrenen stammende Elektrophorese von der eines psychisch Gesunden zu unterscheiden.

Auch der Vergleich der Durchschnittswerte von 22 chronisch Katatonen mit denen der klinisch Gesunden bestätigt diese Beobachtung:

	Alb.	α_1	α_2	β	γ
Klinisch Gesunde	54,5	9,0	7,6	12,7	15,9
chron. Katatone	52,8	9,4	8,5	12,1	17,1

Albumine und γ -Globuline ergänzen sich auf einen eng um 70,0 rel. % liegenden Wert:

Klinisch Gesunde	70,4
chron. Katatone	69,9

Die mit den Normalfällen vergleichende Untersuchung bezüglich des Geschlechtsunterschiedes gibt ein weniger eindeutiges, aber doch in derselben Richtung weisendes Ergebnis:

(8)	6 von 10 Frauen haben einen	Albuminwert unter dem Durchschnitt
(6)	5	α_1 -Wert über
(8)	8	α_2 » über
(7)	5	β » unter
(5)	5	γ » über
(8)	7 von 12 Männern zeigen einen	Albuminwert über dem Durchschnitt
(10)	9	α_1 -Wert unter
(9)	7	α_2 » unter
(7)	5	β » über
(7)	7	γ » unter

Bei den Frauen finden wir hier den bei den Normalfällen aufgestellten mutmaßlichen Regeln entsprechende Verhältnisse, bei den Männern, wenn die Reproduktionsfehlergrenze nicht berücksichtigt wird (Zahlen *ohne* Klammer), bei den β -Globulinen einen Widerspruch.

Die Durchschnittswerte der einzelnen Fraktionen

bei	Frauen	Männern
Albumine	52,2	53,3
α_1 -Globuline	9,9	9,1
α_2 -Globuline	8,7	8,4
β -Globuline	12,5	11,7
γ -Globuline	16,6	17,5

ergeben bei den β - und γ -Globulinen ein widersprüchliches Resultat bezüglich der oben postulierten Regeln.

Die *Durchschnittswerte der einzelnen Fraktionen* fallen nur für die Albumine und γ -Globuline im Vergleich mit den Ergebnissen bei klinisch Gesunden deutlich abweichend aus. Es ist eine γ -Globulinvermehrung auf Kosten der Albumine zu konstatieren.

Georgi und seine Mitarbeiter haben eine mit dem psychischen Zustandsbild fluktuierende Leberfunktionsstörung nachgewiesen.

Von unseren Patienten befanden sich zur Zeit der Untersuchung vier im Stadium einer Exacerbation im Sinne eines katatonen Schubes, ein Mann und drei Frauen (Fall Nr. 667, 796, 814, 9953). Wie oben gezeigt wurde, können wir auch bei den Schizophrenen die gleichen geschlechtsspezifischen Unterschiedlichkeiten nachweisen wie bei den Gesunden, wobei aber das Resultat weniger eindeutig ausfällt. Versehen wir mit Kreuzen diejenigen einzelnen Fraktionen, welche ein widersprüchliches Verhalten zeigen, kommen wir bei den Gesunden auf 35 Fehlresultate (von 110 bestimmten Einzelfraktionen), bei den Schizophrenen auf 47 Fehlresultate.

Ferner ist festzuhalten, daß bei beiden Serien bei den Albuminen, α_1 - und α_2 -Globulinen weniger Fehlresultate auftreten als bei den β - und γ -Globulinen. Nichtübereinstimmen der ersten Fraktionen finden wir bei den Gesunden in einem, bei den Schizophrenen in sechs Fällen, und unter diesen die vier im Schub befindlichen Patienten, eine Patientin (Nr. 9929), bei der kurze Zeit nach Vornahme unserer Untersuchungen ein mehrere Wochen dauernder Schub eintrat, und einen Patienten (Nr. 806), bei dem kein Zusammenhang mit dem Zustandsbild festzustellen ist.

Auch wenn dieses Resultat mit aller Vorsicht gewertet werden muß und z. B. nicht ohne weiteres auf einen gegengeschlechtlichen Ausfall des elektrophoretischen Bluteiweißbildes bei Katatonen im Schub geschlossen werden darf, weil eine definitione überhaupt nur eine

derartige Abweichung der Fraktionen berücksichtigt worden ist, bleibt doch unverkennbar, daß ausgerechnet bei den in einer Exacerbationsphase ihrer Krankheit befindlichen Patienten die Tendenz zu einer Abweichung von den geschlechtsspezifischen physiologischen Bluteiweißverhältnissen besteht.

Schlußbetrachtungen

Gesichert scheint uns von unseren Befunden die Feststellung eines unterschiedlichen physiologischen Durchschnittswertes für Männer und Frauen hauptsächlich bei den Albuminen, α_1 und α_2 -Globulinen, (aber auch bei den β - und γ -Globulinen in der Austauschrelation), da sie auch durch ein Korrelat im Ausfall der Blutsenkungs- und der Weltmannreaktion und die Befunde anderer Autoren bei Frauen gestützt wird.

Bei chronisch Katatonen finden wir einen durchschnittlich höheren β -Globulin- und niedrigeren Albuminwert, der mit dem Ausfall der Weltmannreaktion eindeutiger korreliert als bei Gesunden, und positive Cadmiumreaktionen; Hinweise für das Vorliegen pathologischer Verhältnisse, die an die Befunde bei diffusen Leberzellschädigungen erinnern, auch wenn sie quantitativ mit Ausnahme der sehr empfindlichen Cadmiumreaktion intern klinisch subliminal bleiben.

Bei Katatonen im Schub (vorübergehende schwere Denkstörungen im Sinne der Zersplittertheit mit oder ohne Erregungszustand oder Stupor) finden wir eine Dissociation der physiologischen elektrophoretischen Bluteiweißverhältnisse neben der Tendenz zu einer niedrigen BSR.

Stellt man diese Feststellungen in eine Reihe mit den andern bisher erhobenen somatischen Befunden bei schizophrenen Zustandsbildern, z. B. dem veränderten Ausfall des modifizierten *Quick*-Tests bei *Georgi*, dem prognostisch bedeutsamen unterschiedlichen Ausfall des modifizierten Thorntestes bei *Binswanger*¹⁹ und der hauptsächlich bei ängstlich-stuporösen Zustandsbildern verminderten Glukuronsäureausscheidung im Urin, die lediglich noch von der Thyreoidea her beeinflusbar ist bei *W. Geller*²⁰ um nur bei den neuesten Befunden zu bleiben, die auch ohne immense Laboratorien zugänglich sind, kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, einer Noxe gegenüber zu stehen, die in aktiven Phasen der Erkrankung auf körperlichem Gebiet hauptsächlich die Funktion endokriner Organe akut stört.

Die leichte Verschiebung des Albumin-Quotienten und die positiven

Cadmiumreaktionen bei den nicht im Schub befindlichen chronisch Katatonen würden wir auf einer andern Ebene sehen und möchten die Frage aufwerfen, ob sie nicht der Ausdruck einer nach der akuten Schädigung zurückbleibenden, vielleicht irreversiblen diffusen Leberschädigung sind, die, weil sich das Organ funktionell noch anpassen kann, mit den Funktionsprüfungstests (Quick, Thorn, Glukuronsäureausscheidung) nicht mehr erfaßt wird.

Unsere Resultate ordnen sich den Feststellungen *M. Bleulers* zu den pathophysiologischen Forschungen bei Schizophrenen weitgehend ein: Die Streuung der Befunde bei Schizophrenen ist größer als bei Gesunden, wie anhand einer Vergleichsserie demonstriert werden kann. Überdies regen Koinzidenzen dieser größeren Streuungen zum Zustandsbild der untersuchten Patienten, und sich aufdrängende Vergleiche mit bereits bekannten Befunden aus der körperlichen Sphäre bei dieser Psychose, zu Vermutungen über mutmaßliche psychophysische Korrelationen an.

Es bleibt aber die Frage offen, ob die Psychose und die vom Physiologischen abweichenden Befunde die Folge einer noch nicht erfaßten chemisch definierbaren Noxe seien, und ferner, ob diese körperlichen Befunde, oder einzelne von ihnen, psychogen durch emotionelles Geschehen ausgelöst werden können ^{1, 2, 18, 19, 20, 21, 22}.

Immerhin erhalten wir mit jeder Untersuchungsmethode, die bei Psychotischen andere Resultate als bei Gesunden ergibt, auch wieder eine Möglichkeit mehr in die Hand, die pathophysiologischen Korrelate zu psychotischen Verhaltensweisen zu suchen und damit einer sachlichen Abklärung dieses heute im Vordergrund stehenden Problems näher zu kommen.

Vor allem wenn klinische Untersuchungsmethoden zweckmäßig kombiniert, und auch im Längsschnitt als Verlaufskontrollen angewendet werden, dürfte es mit der Zeit möglich werden, weitere nosologisch einheitliche Syndrome aus der Gruppe der endogenen und der ätiologisch ungeklärten Psychosen abzutrennen.

Zusammenfassung

Mit Hilfe einer Methodik, die durch Einhalten konstanter Untersuchungsbedingungen Fehlerquellen auszumerzen trachtet, wurden mit der BSR, Cadmiumreaktion, dem Weltmann'schen Koagulationsband und der interferometrischen Mikroelektrophorese Bluteiweißstaten von 22 klinisch Gesunden und 22 chronisch Katatonen Versuchspersonen erhoben.

Bei Gesunden wurde auch die Fehlergrenze der angewandten Mikroelektrophoresemethode bestimmt und als weit innerhalb der physiologischen Streubreite der einzelnen Fraktionen liegend gefunden. Für weitere Verfeinerungen der Methodik ergaben sich einige Hinweise.

Bei beiden Serien fand sich die alte Beobachtung bestätigt, daß klinisch gesunde Männer weniger senken als Frauen. Auch Georgis Feststellung, daß im katatonen Schub häufig niedrige Werte der BSR gefunden werden, ließ sich bei den Frauen reproduzieren.

Mit dem Weltmannband wurden Hitzekoagulationsschwellen von 0,3 Promille CaCl_2 Konzentration bis 0,15 Promille (Röhrchen 5–9) gefunden. Bei beiden Serien war die Tendenz einer Hitzekoagulationsschwelle bei höheren Konzentrationen bei Frauen, und bei niedrigeren bei Männern nachzuweisen.

Positive und schwach positive Cadmiumreaktionen fanden wir nur bei den Schizophrenen, ohne daß sich Zusammenhänge mit dem aktuellen Zustandsbild der Erkrankung eruieren ließen.

Die elektrophoretischen Durchschnittswerte der Einzelfractionen stimmten bei beiden Serien weitgehend überein, der Ausfall der Weltmannreaktion konnte bei den meisten Fällen nach den hierfür gültigen Regeln in einen Zusammenhang mit dem elektrophoretischen Befund gebracht werden.

Bei Gesunden und Schizophrenen ergaben sich für Männer und Frauen verschieden hohe Durchschnittswerte der einzelnen elektrophoretischen Fraktionen, die gesetzmäßig zu sein scheinen. Bei Katatonen im Schub kamen bezüglich dieses elektrophoretischen Unterschiedes bei den beiden Geschlechtern Divergenzen der einzelnen Fraktionen gehäuft vor, was als Korrelat der von anderen Autoren gefundenen Leberfunktionsstörung gewertet wird.

Summary

The author studied the blood-proteins in 22 healthy persons and 22 chronic catatonics by means of the sedimentation rate, the cadmium reaction, the Weltmann reaction and the interferometric micro-electrophoresis. The range of error of the micro-electrophoresis method in healthy persons lies well within the physiologic variability for the various fractions. Improvements of the method are pointed out. The observation is confirmed that clinically healthy men show lower sedimentation rates than women. Georgi's observation that in catatonic attacks low values of the sedimentation rate are often found,

has been confirmed in women. With Weltmann's method heat-coagulation thresholds were found between 0.3 and 0.15 promille CaCl_2 . The heat-coagulation threshold tended to be higher in women than in men. Positive cadmium reactions were observed only in schizophrenics, but a relationship to the actual state of the disease could not be found. The average electrophoretic values of the single fractions were rather similar in both series. In most cases, the Weltmann reaction could be related to the electrophoretic findings. The average values of the electrophoretic fractions differed in men and women, in healthy persons as well as in schizophrenics. In catatonic attacks there were deviations in the electrophoretic findings regarding the various fractions; they were interpreted as indicative of a disturbance of liver function.

Résumé

L'auteur étudie les protéines du sang de 22 sujets sains et de 22 catatoniques chroniques en examinant le taux de sédimentation, la réaction au cadmium, la réaction de Weltmann et en pratiquant des microélectrophorèses interférométriques. La marge d'erreur de la méthode microélectrophorétique ne dépasse pas chez les sujets sains les limites de variabilité physiologique pour les diverses fractions. L'auteur souligne certaines améliorations de la méthode. Il confirme l'observation que les hommes cliniquement sains présentent des taux de sédimentation moins élevés que les femmes. La remarque de *Georgi* selon qui, lors d'accès catatoniques on trouve des valeurs inférieures du taux de sédimentation, put être confirmée chez les femmes. Les seuils de coagulation par la chaleur selon la méthode de Weltmann furent trouvés entre 0,3 et 0,15 pour mille de CaCl_2 . Ce seuil tend à être plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Ce n'est que chez les schizophrènes que l'on put observer des réactions positives au cadmium, mais on ne put toutefois définir une relation avec l'état actuel de l'affection. Les valeurs électrophorétiques moyennes des fractions isolées sont assez semblables dans les deux séries. Dans la plupart des cas, on nota une corrélation entre la réaction de Weltmann et les résultats de l'électrophorèse. Les valeurs moyennes des fractions électrophorétiques diffèrent chez les hommes et chez les femmes, aussi bien chez des sujets sains que chez des schizophrènes. Au cours des crises catatoniques survinrent des déviations des résultats électrophorétiques des différentes fractions; elles semblent indiquer une altération des fonctions hépatiques.

Literaturverzeichnis

- ¹ *Bleuler, M.*: Fortschr. Neur. Psychiat. 19, 385, 1951. — ² *Georgi, F., R. Fischer, R. Weber, P. Weiss*: Schweiz. med. Wschr. 78, 1194, 1948. — ³ *Wuhrmann, F., und Ch. Wunderly*: «Die Bluteiweißkörper des Menschen», 2. Aufl., S. 357, Benno Schwabe, Basel 1952. — ⁴ *Nagel, W.*: «Vegetative Regulationen und schizophrene Psychose». Art. Inst. Orell Füssli, Zürich 1943. — ⁵ *Kielholz, P.*: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 63, 230, 1949. — ⁶ *Piaget, R.-M.*: Confin. Neurol. 10, 33, 1949/50. — ⁷ *Georgi, F.*: Arch. Psychiat. Nervenkr. 71, 55, 1924. — ⁸ *Wuhrmann und Wunderly*: loc. cit. 1952, S. 256. — ⁹ *Vogt, H.*: «Bestimmung des Serumeiweißes auf Grund des spezifischen Gewichtes». Diss. Zürich 1950. — ¹⁰ *Wuhrmann und Wunderly*: loc. cit. 1952, S. 136. — ¹¹ *Weltmann*, zit. nach *Wuhrmann und Wunderly*: loc. cit. 1952, S. 127. — ¹² Zit. nach *F. Schaub und A. Alder*: Schweiz. med. Wschr. 81, 483, 1951. — ¹³ *Wiedemann, E.* in *Wuhrmann und Wunderly*: loc. cit. 1. Aufl. 1947, S. 109. — ¹⁴ *Labhart, H., und H. Staub*: Helv. chim. acta 30, 1947, 1954. — ¹⁵ *Wuhrmann und Wunderly*: loc. cit. 1952, S. 166. — ¹⁶ *Glatthaar, E., H. Suenderhauf und Ch. Wunderly*: Schweiz. med. Wschr. 25, 592, 1951. — ¹⁷ *Friedberg, F.*: Dtsch. med. Wschr. 76, 798, 24, 1951, zit. nach *Kaiser*, Schweiz. med. Wschr. 50, 1259, 1951. — ¹⁸ *Bleuler, M.*, Wiener Zschr. Nervenhk. 1, 129, 1948. — ¹⁹ *Binswanger, H.*: Schweiz. med. Wschr. 19, 514, 1952. — ²⁰ *Geller, W.*: Schweiz. med. Wschr. 22, 599, 1952. — ²¹ *Staehelin, J. E.*: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 53, 374, 1944. — ²² *Idem*: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 2, 121, 1946.